

1

明細書

2-アミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体

技術分野

- 5 本発明は、医薬として有用な2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩、その水和物、又はそれらを有効成分とする医薬に関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う
- 10 運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な新規2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体などに関する。

背景技術

- 15 近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルタミン酸受容体は、「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体がG-タンパク質と共役しているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている (Science, 258, p. 597-603, 1992 年 (下記非特許文献1) 参照)。
- 20 そして、イオノトロピック受容体は、薬理学的にN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシー-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート (AMPA) 及びカイネートの3種類に分類される (非特許文献1 参照)。そして、メタボトロピック受容体はタイプ1~タイプ8の8種類に分類される (J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993 年 (下記非特許文献2)、
- 25 及びNeuropharmacol., 34, p. 1-26, 1995 年 (下記非特許文献3 参照))。

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は、薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイ클ラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する (Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993 年

2

(下記非特許文献4) 参照)。このことから、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は、急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

5 文献リスト

- 非特許文献 1 : Science, 258, p. 597-603, 1992 年
 非特許文献 2 : J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993 年
 非特許文献 3 : Neuropharmacol., 34, p. 1-26, 1995 年
 非特許文献 4 : Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993 年

10

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防

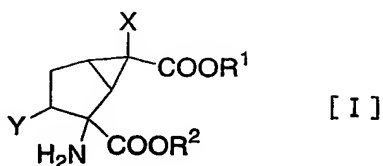
15 効果を有する薬物であって、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

発明の開示

本発明者らは 2-アミノ-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす新規 2-アミノ-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体及びそのエステル誘導体を見出し、本発明を完成

20 するに至った。

25 かかる本発明は、式 [I]



[式中、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、

Xは、水素原子又はフッ素原子を示し、

Yは、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^7$ を示す（式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R^7 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、nは1又は2の整数を示す。)]で表される2-アミノ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2,6-ジカルボン酸誘導体（以下、「本発明の化合物」ともいう。）、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

本明細書において使用される用語は、以下に定義されるとおりである。

C_{1-10} アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基である。直鎖状アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、

4

1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、

5 1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1,4-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、1,2,3-トリメチルブチル基、1-イソプロ

10 ピルブチル基、4,4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2,5-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1,2,4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2,5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチル

15 ブチル基、1,4,5-トリメチルヘキシル基、1,2,3,4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2,3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基と

20 しては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、などが挙げられる。

C₂₋₁₀ アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-

25 -ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

C₂₋₁₀ アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2~

5

10 個有する直鎖状又は炭素原子を4～10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などが挙げられる。

- 5 1 若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基とは、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

- 10 ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換された C_{2-10} アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドロキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基
15 などが挙げられる。

- C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、 t -
20 ーブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基などが挙げられる。
25

アミノ C_{2-10} アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換された C_{2-6} アルコキシ基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノブチル基、7-アミノヘプチル基、2-アミノプロピル基、2,4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

6

C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基とは、炭素数 1 ～ 10 個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基によって置換された炭素数 1 ～ 10 個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

- 10 1 ～ 7 個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも 1 個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロ-2-ナフチル基、2-フルオロ-1-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、2-クロロ-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基、1-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1, 3-ジフルオロ-2-ナフチル基などが挙げられる。

- 複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも 1 つ以上の原子を含む単環の 5 員若しくは 6 員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チア
- 20 ジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾ
- 25 リニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1 ～ 5 個の置換基で置換されたフェニル基”とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、およびトリフルオロメチル基からなる群よ

7

り選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば、2-フル
オロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロ
ロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェ
ニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、
5 3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-
フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メ
チルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフ
ェニル基、4-エチルフェニル基、2-(1-プロピル)フェニル基、3-(1-
プロピル)フェニル基、4-(1-プロピル)フェニル基、2-イソプロピル
10 フェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-
t-ブチルフェニル基、3-t-ブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、
2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプ
ロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニ
ル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシ
15 フェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシ
フェニル基、4-エトキシフェニル基、2-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、
3-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、4-(1-ペロピルオキシ)フェニル
基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソ
プロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキ
20 シフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフ
ェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフ
ェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、
4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-
ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフ
25 エニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2,
3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェ
ニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-
ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル
基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブ

8

ロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、
2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨード
フェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、2,
3-ジシアノフェニル基、2, 4-ジシアノフェニル基、2, 5-ジシアノフェ
5 ニル基、2, 6-ジシアノフェニル基、3, 4-ジシアノフェニル基、3, 5-
ジシアノフェニル基、2, 3-ジフェニルフェニル基、2, 4-ジフェニルフェ
ニル基、2, 5-ジフェニルフェニル基、2, 6-ジフェニルフェニル基、3,
4-ジフェニルフェニル基、3, 5-ジフェニルフェニル基、2, 3-ジメチル
フェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2,
10 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェ
ニル基、2, 3-ジイソプロピルフェニル基、2, 4-ジイソプロピルフェニル
基、2, 5-ジイソプロピルフェニル基、2, 6-ジイソプロピルフェニル基、
3, 4-ジイソプロピルフェニル基、3, 5-ジイソプロピルフェニル基、2,
3-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 4-ジ(t-ブチル)フェニル基、2,
15 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 6-ジ(t-ブチル)フェニル基、3,
4-ジ(t-ブチル)フェニル基、3, 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2,
3-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 4-ジシクロヘキシルフェニル基、2,
5-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 6-ジシクロヘキシルフェニル基、3,
4-ジシクロヘキシルフェニル基、3, 5-ジシクロヘキシルフェニル基、2,
20 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキ
シフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、
3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジトリフルオロメチルフェニル基、2,
4-ジトリフルオロメチルフェニル基、2, 5-ジトリフルオロメチルフェニル
基、2, 6-ジトリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジトリフルオロメチル
25 フェニル基、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-3-フル
オロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フル
オロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フル
オロフェニル基、3-クロロ-6-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フル
オロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フル

オロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-ブロモ-2-クロロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフェニル基、2-ブロモ-6-クロロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-5-ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニル基、
5 4-ブロモ-3-ヨードフェニル基、3-ブロモ-2-ヨードフェニル基、2-クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、3-フル
10 オロ-2-メトキシフェニル基、2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3, 4-トリク
クロロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロ
15 フェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 3, 4-トリブロモフェニル基、2, 3, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 6-トリブロモフェニル基、3, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2,
3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-フルオロフェニル基、2, 4,
20 6-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリヨードフェニル基、2, 3, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 6-トリヨードフェニル基、3, 4, 5-トリ
ヨードフェニル基、2, 3, 4-トリフェニルフェニル基、2, 3, 5-トリフ
25 エニルフェニル基、3, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 3, 4-トリメ
チルフェニル基、2, 3, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 5-トリメチル
フェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェ
ニル基、2, 3, 4-トリエチルフェニル基、2, 3, 5-トリエチルフェニ
ル基、2, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 4, 6-トリエチルフェニル基、

10

3, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 3, 4-トリイソプロピルフェニル基、
2, 3, 5-トリイソプロピルフェニル基、2, 4, 5-トリイソプロピルフェ
ニル基、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル基、3, 4, 5-トリイソプロ
ピルフェニル基、2, 3, 4-トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 3, 5-トリ
5 トリ(t-ブチル)フェニル基、2, 4, 5-トリ(t-ブチル)フェニル基、2,
4, 6-トリ(t-ブチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(t-ブチル)フェ
ニル基、2, 3, 4-トリメトキシフェニル基、2, 3, 5-トリメトキシフェ
ニル基、2, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 6-トリメトキシフェ
ニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリ(トリフルオ
10 ロメチル)フェニル基、2, 3, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、
2, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 6-トリ(トリ
フルオロメチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニ
ル基、4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、5-クロロ-2, 3-ジフ
ルオロフェニル基、2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-
15 2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、
2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-2, 6-ジフルオロ
フェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 6-
ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ク
ロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニ
20 ル基、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4, 5-ジクロロ-
2, 3-ジフルオロフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジフルオロフェニ
ル基、3, 5-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-
4, 6-ジフルオロフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニ
ル基、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジメチルフェニル基、4, 5-ジクロロ-2,
25 3-ジメチルフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジメチルフェニル基、3,
5-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 6-ジメ
チルフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3, 4,
5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、燐酸な

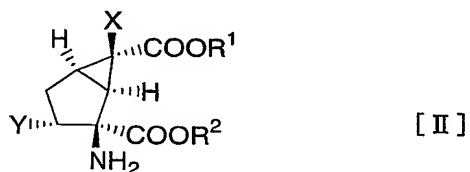
11

どの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ペンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

- 5 また、本発明における水和物とは、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される水和物である。本発明の化合物及びその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物をも含む。

- 10 式 [I] で表される化合物のビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

- 15 本発明の化合物の好ましい立体構造は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。



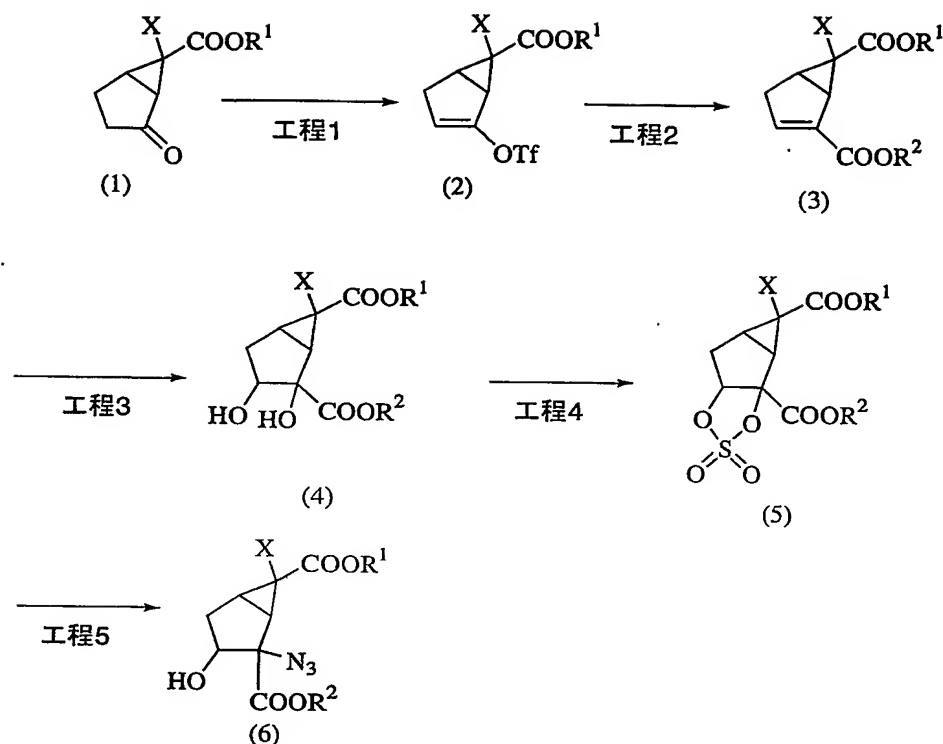
- 20 さらに、式 [I] 又は [II] において R¹ 及び R² の一方若しくは双方が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体はグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は、生体内で加水分解され、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす 2-アミノ-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸誘導体になる。したがって、エステル誘導体は、プロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

- 25 発明を実施するための最良の形態

12

本発明は、式〔I〕で示される本発明の化合物、その医薬上許容される塩及びその水和物などに関する。本発明の化合物〔I〕は、公知の有機合成の手法を用いて合成することができ、例えば以下に示す製造方法により製造できる。また、本発明の化合物〔I〕を合成するために必要な合成中間体（6）は、下記のように製造することができる（以下の反応式中、X、Y、n、 $R^1 \sim R^7$ は前記と同義である。 R^8 は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルボニル基などのアリール基及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基や4-ニトロベンゾイル基を示す。 R^9 は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-フェニルベンゾイル基、（ピリジン-2-イル）カルボニル基などのアシル基、アリル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ジ（*p*-メトキシフェニル）メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルフォスフィニル基やジアルキルフォスフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。 A^1 は、式- R^3 又は式- CHR^3R^4 を示す。 A^2 は、式- R^5 又は式- CHR^3R^4 を示す。Qは、式- SR^3 、式- $S(O)_nR^7$ 、式- $SCHR^3R^4$ 又は式- $S(O)_nCHR^3R^4$ を示す。）。
5
10
15

13



- 工程 1 : 化合物 (1) を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフル
 オロメタンスルホン酸、N-フェニルルービス (トリフルオロメタンスルホンイミ
 5 ド) などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物
 (2) へと導くことができる。なお、化合物 (1) は、例えば「J. Med. Chem. 40,
 pp. 528-537, (1997)」に記載の方法により製造できる。ここで、不活性溶媒と
 しては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロ
 ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラ
 10 ン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセ
 トニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、
 例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミ
 ン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、
 リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド、リ
 15 チウムビス (トリメチルシリル) アジド等の金属アミド類、ナリウム メトキ
 シド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

14

工程 1 の反応温度としては、 -78°C ～室温があげられる。工程 (1) の好ましい例は、化合物 (1) を、テトラヒドロフラン溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラザン存在下、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) と反応させることにより化合物 (2) を合成するものである。

5

工程 2 : 化合物 (2) を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び R^2OH と反応することによって化合物 (3) へと導くことができる (Tetrahedron Letters 26, 1109 (1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、
10 例えば 0 価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム (II) などの 2 価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (BINAP) などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 等の
15 0 価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。工程 2 は、例えば室温において行うことができる。工程 2 の好ましい
20 例は、化合物 (2) を、N, N-ジメチルホルムアミド中、酢酸パラジウム (II)、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリフェニルホスフィンの存在下、一酸化炭素及び R^2OH と室温で反応することによって化合物 (3) を合成するものである。

工程 3 : 化合物 (3) を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた
25 一般的なジオール化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) や AD-mix を試薬とする Sharpless の不斉シス-ジヒドロキシル化反応 (Sharpless AD) (Tetrahedron Asymmetry 4, 133 (1993)、J. Org. Chem. 57, 2768 (1992)、J. Org. Chem. 61, 2582 (1996) 参照) などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へと導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t

15

ーブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。なお、
5 工程3は、例えば室温にて行うことができる。工程3の好ましい例は、化合物(3)を、アセトニトリル及び水の混合溶媒中で、四酸化オスミウムを用いて、室温にてジオールへと酸化し、化合物(4)を合成するものである。

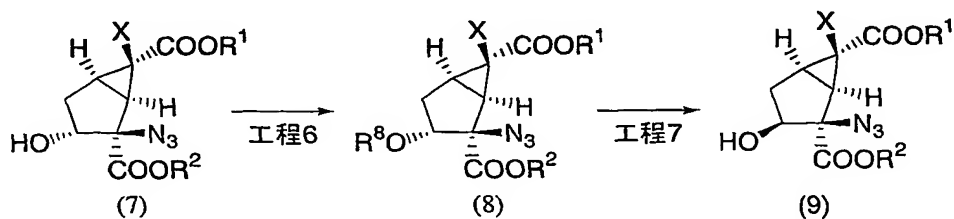
工程4：化合物(4)を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、
10 テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下
15 あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナ
20 トリウム等の一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)にて酸化し、化合物(5)に導くことができる。工程4の好ましい例は、化合物(4)を、ジクロロメタン溶媒中で、トリエチルアミン存在下、塩化チオニルと0~20℃で0.5から2時間反応させた後、四塩化炭素、アセトニトリル、及び水の混合溶媒中、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウムを酸化
25 剤として用い、0℃から室温で0.5から2時間酸化して、化合物(5)を合成するものである。

工程5：化合物(5)を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合

16

溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物（６）に導くことができる（J. Am. Chem. Soc. 110, 7538 (1988) 参照）。工程５の好ましい例は、化合物（５）を、N，N-ジメチルホルムアミド及び水の混合溶媒中で、アジ化ナトリウムと室温から 50℃で 1 から 20 時間反応させた後、エーテル及び水の混合溶媒中で 20% 硫酸を用いて、1 日から 2 日間加水分解することによって、中間体化合物（６）を得るものである。

得られた合成中間体（６）の内、 R^1 及び R^2 が水素原子以外で、式 [II] で表される相対的立体配置を有する化合物（７）の水酸基を、下記に示す工程 6 及び 7 によって反転し、化合物（９）へと導くことができる。従って、3 位への置換基の導入では、3 位炭素原子上の立体反転を伴う反応を利用した場合でも、目的の相対的立体配置を有する化合物に導くことができる。



15

工程 6： R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物（７）の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（N，N-ジメチルアミノ）ピリジ

25

17

ン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、*N*-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホニイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホニル化剤と反応することにより、化合物(8)へと導くことができる。工程6の好ましい例は、化合物(7)をジクロロメタン溶媒中で、ピリジン存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と、-78℃から氷冷下にて、0.5から3時間反応することによって化合物(8)を合成するものである。

10

工程7：化合物(8)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、クラウンエーテル存在下または非存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩(Tetrahedron Lett., 3183 (1975) 参照)、過酸化カリウム(Tetrahedron Lett. 34, 8029 (1993) 参照)と反応することによって化合物(9)へと導くことができる。

15

20

さらに、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンなどの脱水縮合剤存在下の安息香酸誘導体との光延反応(D. L. Hughes, OR, 42, 335 (1992) 参照)によって、化合物(7)より直接化合物(9)へと導くこともできる。

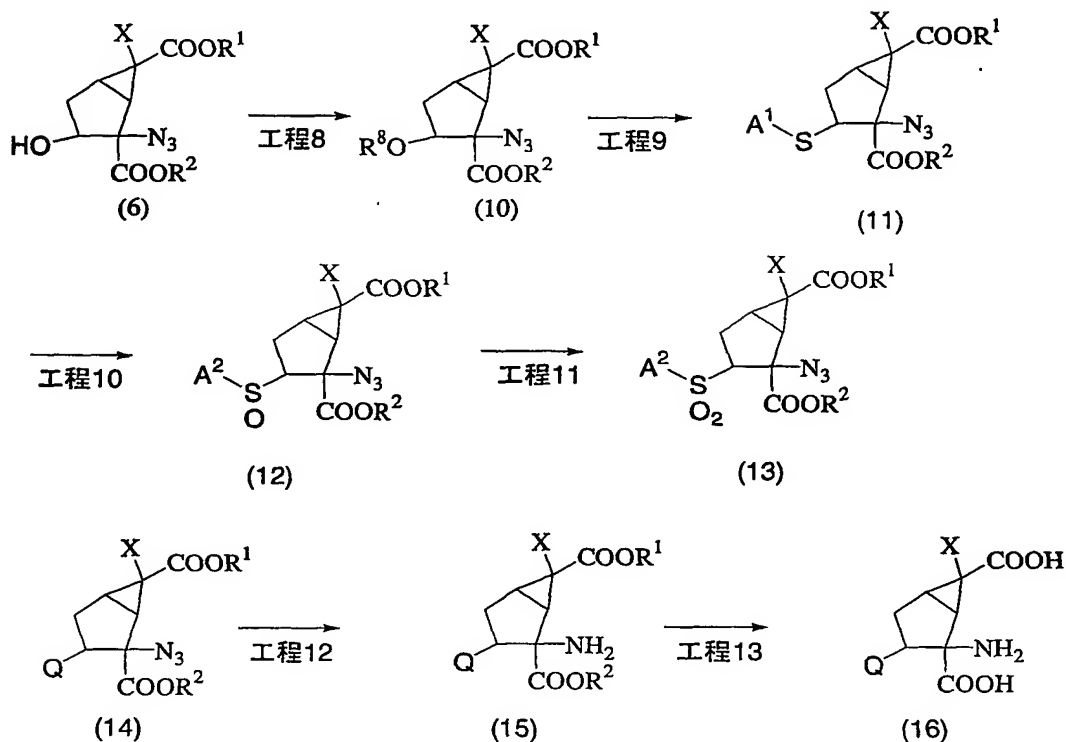
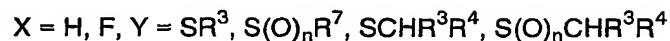
工程7の好ましい例は、化合物(8)を*N*, *N*-ジメチルホルムアミド中で、18-クラウン-6-エーテル存在下、亜硝酸カリウムと室温から45℃にて2から6日間反応することによって、化合物(9)を合成するものである。

25

得られた合成中間体(6)は、式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子であって、Yが式-SR³、式-S(O)_nR⁷、式-SCH(R³)R⁴、式-S(O)_n

18

CHR³R⁴である場合は、下記の工程 8、9、10、11、12 及び 13 によって、本発明化合物である化合物 (15) 及び (16) に導くことができる。



5

工程 8 : R¹ 及び R² が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を工程 6 と同様の手法を用いて、化合物 (10) へと導くことができる。工程 8 の好ましい例は、化合物 (6) の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と -78℃ から氷冷下、30 分間から 3 時間反応することにより、化合物 (10) に導くものである。

工程 9 : 化合物 (10) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどの

19

エーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウム エトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式-A¹SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式-A¹SNa、式-A¹SKなどで表される化合物と反応させることによって化合物(11)へと導くことができる。工程9の好ましい例は、化合物(10)を、ジメチルスルホキシド中、ナトリウムと式A¹SHで表される化合物より調製される式A¹SNaで表される化合物と、室温にて、10分間から1時間反応することにより、化合物(11)に導くものである。

10

工程10: A¹が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(12)へと導くことができる。

20

工程11: 化合物(12)またはA¹が水素原子でない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルホンへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(13)へと導くことができる。又は、A¹が水素原子でない化合物(11)は、例えば、

20

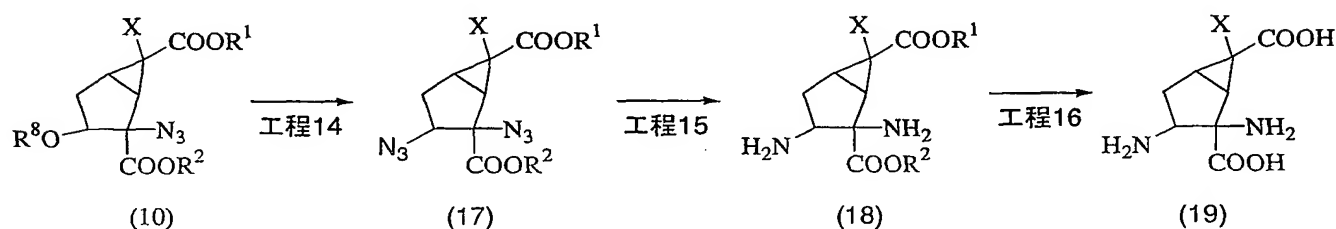
ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。工程 11 の好ましい例は、化合物 (11) をジクロロメタン中、3-クロロ過安息香酸と-7
10 8℃から室温にて、1時間から 24 時間反応することにより、化合物 (12) 及び化合物 (13) に導くものである。

工程 12 : 化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって本発明の化合物 (15) に導くことができる。工程 12 の好ましい例は、化合物 (14) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて 1 時間から 2 時間反応させることにより、化合物 (15) に導くものである。

21

工程 13 : R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式
 $-\text{COOR}^1$ 及び $-\text{COOR}^2$ で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W.
 Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)
 にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物 (16) に導くことがで
 5 きる。工程 13 の好ましい例は、化合物 (15) を、テトラヒドロフラン及び水
 の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温から 40°C にて 5 日から 7 日間、加
 水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) へ
 と導くものである。工程 13 の別の好ましい例は、化合物 (15) を、60% 硫酸
 を用い、 100°C から 150°C にて 1 日間から 5 日間、加水分解することにより、本発
 10 明の化合物 (16) へと導くものである。

また、式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式 $-\text{NH}_2$ の場合は、
 工程 8 によって得られた中間体 (10) より、下記に示す工程 14、15 及び 1
 6 によって、本発明化合物である化合物 (18) 及び (19) に導くことができ
 15 る。



工程 14 : 化合物 (10) をベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系
 20 溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テト
 ラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル
 系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,

22

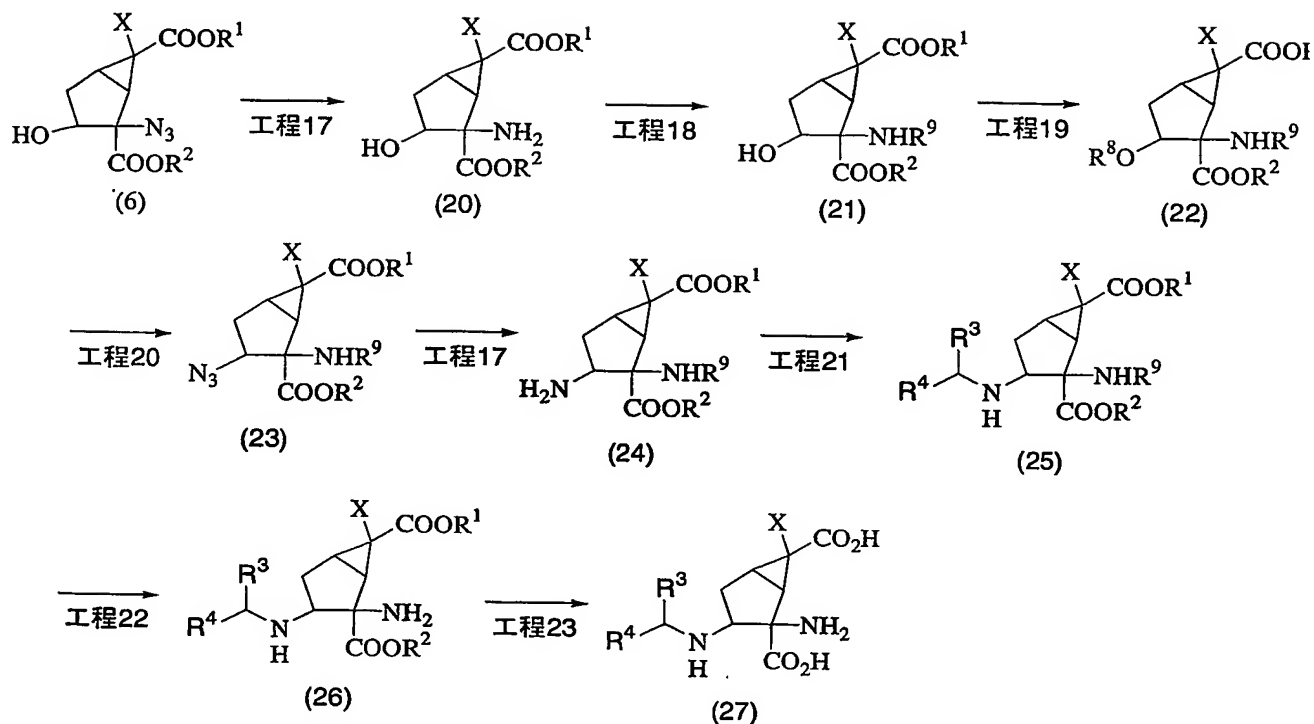
N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより化合物(17)に導くことができる。工程14の好ましい例は、化合物(10)をN, N-ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウムと室温にて0.5から2時間反応することにより、化合物(17)へ導くものである。

工程15: 化合物(17)の2つのアジド基を工程12と同様の手法で還元することによって本発明化合物である化合物(18)に導くことができる。工程15の好ましい例は、化合物(17)を酢酸及び水混合溶媒中、10%パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下、室温にて1から2日間反応することにより、化合物(18)へと導くものである。

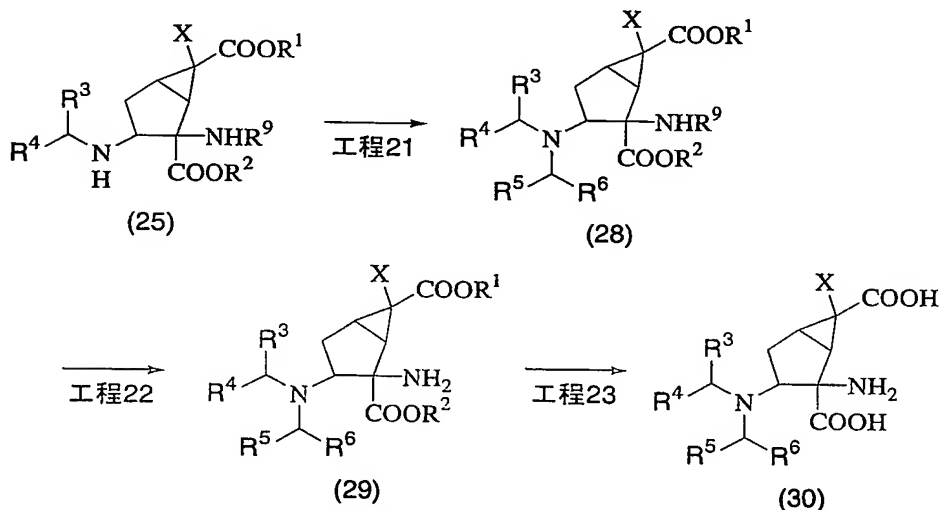
工程16: R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(18)の式 $-COOR^1$ 及び $-COOR^2$ で示される部分を工程13と同様の手法で加水分解することによって本発明化合物である化合物(19)に導くことができる。工程16の好ましい例は、化合物(18)を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて1日間から7日間、加水分解させることにより、本発明の化合物(19)へと導くものである。

式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式 $-NHCHR^3R^4$ 、又は式 $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ の場合は、合成中間体(6)より、下記に示す工程17、18、19、20、21、22及び23によって、本発明化合物である化合物(26)、(27)、(29)及び(30)に導くことができる。

$X = H, F, Y = NHCHR^3R^4$



$X = H, F, Y = N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$



工程 17 : 化合物 (6) 及び (23) は、工程 12 と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物 (20) 及び (24) に導くことができる。工程 17 の好ましい例は、化合物 (6) 及び化合物 (23) を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジナー反応を用いて、室温にて 1 時間から 12 時間反応させることにより、化合物 (20)

及び化合物（２４）に導くものである。

工程１８：化合物（２０）のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照）化合物（２１）に導くことができる。工程１８におけるアミノ基の保護反応の好ましい例は、化合物（２０）を、テトラヒドロフラン中、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の存在下、ジ-*t*-ブチルジカルボネートと、室温にて２時間から６時間反応させることにより、化合物（２１）に導くものである。

工程１９： R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物（２１）の水酸基を、工程６と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物（２２）に導くことができる。工程１９の好ましい例は、化合物（２１）の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と -78°C から氷冷下、３０分間から２時間反応することにより、化合物（２２）に導くものである。

工程２０：化合物（２２）は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、１，２-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物（２３）に導くことができる。工程２０の好ましい例は、化合物（２２）を、*N,N*-ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウムと室温から 35°C にて１日間から２日間反応することにより、化合物（２３）に導くものである。

工程２１：化合物（２４）及び（２５）の式 $-\text{NH}_2$ 及び式 $-\text{R}^3\text{R}^4\text{CHNH}$ で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハ

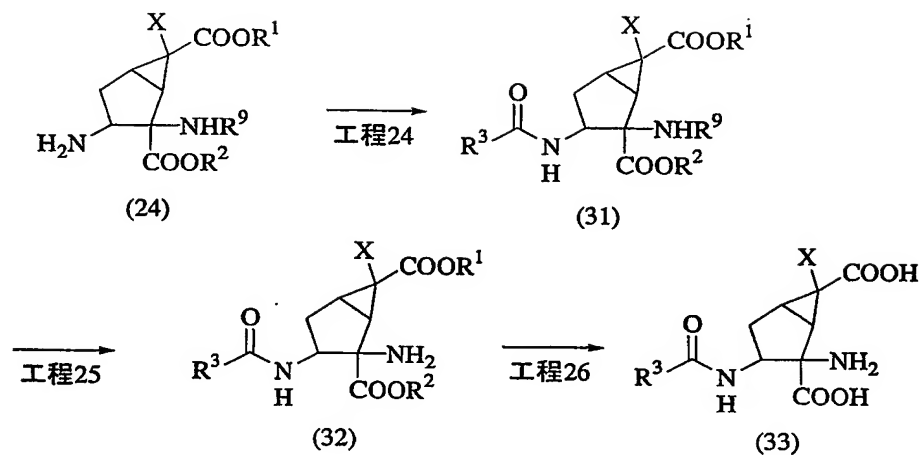
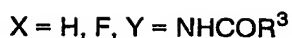
25

ロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式 R^3R^4CHZ , 又は R^5R^6CHZ で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物(25)及び(28)に導くことができる。ここでZは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物(24)及び(25)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式 R^3COR^4 , 又は式 R^5COR^6 で表される化合物と反応させるBorch反応(A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990) 参照)にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物(25)及び(28)へと導くこともできる。工程21の好ましい例は、化合物(24)を、クロロホルム中、ピリジン存在下、式 R^3R^4CHBr で表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(25)に導くものである。工程21の別の好ましい例は、化合物(25)を、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、式 R^5R^6CHI で表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(28)に導くものである。

工程 2 2 : 化合物 (2 5) 及び化合物 (2 8) のアミノ基の保護基 R^9 を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene , P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ本発明化合物である化合物 (2 6) および (2 9) に導くことができる。工程 2 2 の好ましい例は、化合物 (2 5) 及び化合物 (2 8) を、4 規定塩化水素 / 酢酸エチルを用い、氷冷下から室温にて 12 時間から 36 時間、脱保護させることにより、化合物 (2 6) 及び化合物 (2 9) へと導くものである。

- 10 工程 2 3 : R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (2 6) 及び (2 9) の式 $-COOR^1$ 及び $-COOR^2$ で示される部分を工程 1 3 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物である化合物 (2 7) 及び (3 0) に導くことができる。工程 2 3 の好ましい例は、化合物 (2 6) 及び化合物 (2 9) を、
15 テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて 1 日間から 7 日間、加水分解させることにより、本発明の化合物 (2 7) 及び化合物 (3 0) へと導くものである。

- 式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式 $-NHCOR^3$ の場合は、化合物 (2 4) より、下記に示す工程 2 4、2 5 及び 2 6 によって、本発明化合物である化合物 (3 2) 及び (3 3) に導くことができる。
20

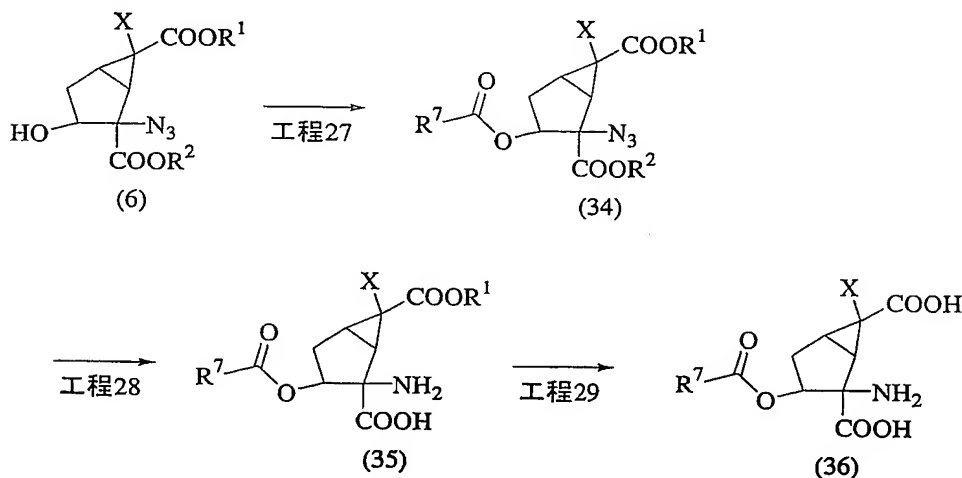
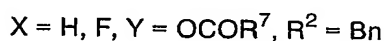


- 工程 2 4 : 化合物 (2 4) の 3 位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、
- 5 ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素な
- どのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメト
- キシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル
- 2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶
- 媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピ
- 10 ルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-
- ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^7$ 又は式
- $R^7COOCOR^7$ で表わされる化合物と反応させると化合物 (3 1) に導くこと
- ができる。ここで Z は脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニル
- オキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 R^3 が水素原子
- 15 の場合は、一般的なホルミル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective
- Groups in Organic Synthesis" 参照) によって、化合物 (3 1) に導くことが
- できる。工程 2 4 の好ましい例は、化合物 (2 4) を、クロロホルム中、ピリジ
- ン存在下、式 R^3COCOR^7 で表される化合物と室温にて 1 時間から 4 時間反応す
- ることにより、化合物 (3 1) に導くものである。

工程 2 5 : 化合物 (3 1) は、工程 2 2 と同様の手法による式 $-NHR^9$ の脱保護反応にて、本発明化合物である化合物 (3 2) に導くことができる。工程 2 5 の好ましい例は、化合物 (3 1) を、4 規定塩化水素／酢酸エチルを用い、氷冷下 30 分間から 2 時間、脱保護させることにより、化合物 (3 2) へと導くものである。

工程 2 6 : R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (3 2) は、工程 1 3 と同様の手法によって式 $-COOR^1$ 及び $-COOR^2$ の加水分解反応にて、本発明化合物である化合物 (3 3) に導くことができる。工程 2 6 の好ましい例は、化合物 (3 2) を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて 1 時間から 7 時間、加水分解させることにより、本発明の化合物 (3 3) へと導くものである。

15 式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式 $-OCOR^7$ の場合は、 R^2 がペンジル基である合成中間体 (6) より、下記の工程 2 7、2 8 及び 2 9 によって、本発明化合物 (3 5) 及び (3 6) に導くことができる。



29

工程 27: R^1 が水素原子ではなく、 R^2 がベンジル基である化合物 (6) の水
酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロ
メタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、
ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-
ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチル
5 スルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピ
リジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルア
ミノ) ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または
非存在下にて、式 $ZCOR^7$ 又は式 $R^7COOCOR^7$ で表わされる化合物と反応
10 させると化合物 (34) に導くことができる。ここで Z は脱離基であり例えば、
ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基な
どである。工程 27 の好ましい例は、化合物 (6) を、ピリジン中、式 R^7COCl
1 で表される化合物と室温にて 12 時間から 36 時間反応することにより、化合物
(34) に導くものである。

15

工程 28: 化合物 (34) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの
炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系
溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなど
のエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の
20 不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフ
ィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull.
Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例え
ばエタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N,
N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけ
25 るパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添
加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し本発明化合物である化合物 (3
5) へ導くことができる。また、化合物 (34) は、例えばエタノール、メタノ
ール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルム
アミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カー

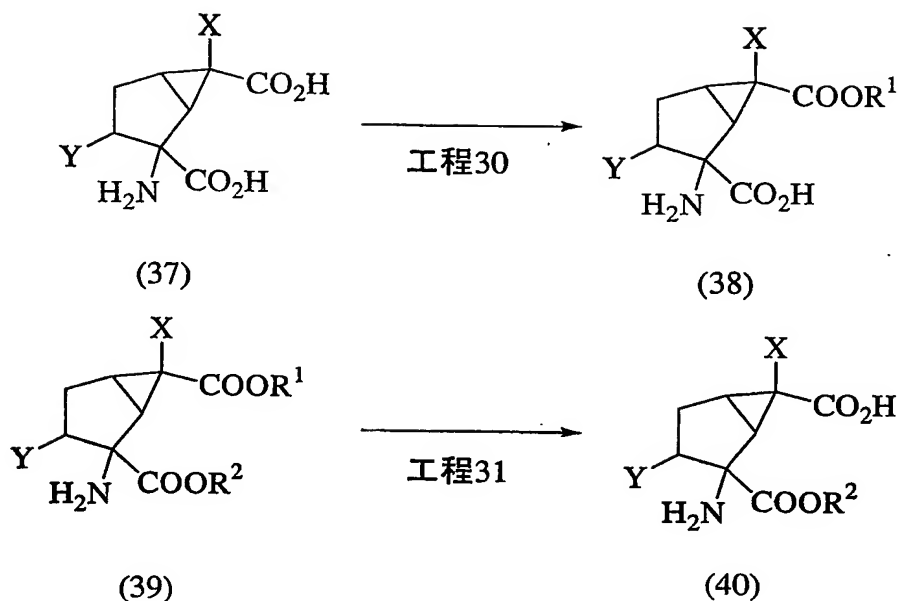
30

ボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって本発明化合物である化合物（35）へ直接導くこともできる。工程28の好ましい例は、以下のとおりである。すなわち、化合物（34）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて30分間から2時間反応させることにより、アミン体に導く。その後、アミン体をエタノール中、5%パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下、室温にて30分間から2時間反応させることにより、化合物（35）へ導くものである。

工程29：化合物（35）は、工程13と同様の手法によって、本発明化合物（36）に導くことができる。工程29の好ましい例は、化合物（35）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて30分間から2時間、加水分解させることにより、本発明の化合物（36）へと導くものである。

また、本発明化合物であるモノエステル誘導体（38）は、下記の工程30によって、 R^1 及び R^2 が水素原子である本発明化合物（37）より導くことができる。さらに、モノエステル誘導体である本発明化合物（40）は、下記の工程31によって、 R^1 及び R^2 が水素原子以外の化合物（39）より導くことができる。

31



工程 3 0 : 化合物 (3 7) の 6 位炭素上のカルボン酸部を、一般的なエステル
 15 化反応 (T. W. Greene , P. G. M. Wuts , “Protective Groups in Organic Synthesis”
 参照) にて、エステル化することにより、本発明化合物である化合物 (3 8) に
 導くことができる。工程 3 0 の好ましい例は、R¹OH と塩化チオニルの存在下、
 氷冷下から 50℃ にて 1 時間から 5 時間反応させることにより、本発明の化合物 (3
 8) へと導くものである。

20 工程 3 1 : R¹、及び R² が水素原子以外の化合物 (3 9) の式 -COOR¹ で
 示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応 (T. W. Greene , P.
 G. M. Wuts , “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照) にてカルボン
 酸へと変換し、本発明化合物 (4 0) に導くことができる。工程 3 1 の好ましい
 25 例は、化合物 (3 9) の式 -COOR¹ で表される部分を、テトラヒドロフラン、
 水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、0℃ から室温にて 30 分間から 3 時間、加
 水分解することにより、本発明の化合物 (4 0) へと導くものである。

本発明において、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用
 を有する化合物とは、mG1uR2 及び mG1uR3 のそれぞれを発現させた細

胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、mGluR2/R3に対する親和性においてグルタミン酸と同等以上の親和性を示し、さらに、GTP γ S結合により測定したとき、グルタミン酸誘発GTP γ S結合に拮抗する化合物をいう。または、cAMP量をcAMP測定キットにより測定したとき、グルタミン酸のホルスコリン刺激cAMP増加抑制作用に拮抗する化合物をいう。

本発明の化合物は、1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤のいずれかひとつ以上と組み合わせられて医薬的製剤又は医薬組成物とされる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

本発明の化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

本発明の化合物は、成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

以下に実施例及び試験例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれ

らに限定されるものではない。

(参考例1)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロ
キシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエス
テルの合成

(1) - 63 ~ - 54℃に保ちながらヘキサメチルジシラザン137mLのテトラ
ヒドロフラン700mL溶液に、2.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶
液245mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1 R, 5 R, 6 R) - 6
- フルオロ - 2 - オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6 - カルボン酸エチ
ルエステル101gのテトラヒドロフラン340mL溶液を-63℃~-5
2℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニルビス(トリフルオロメタ
ンスルホンイミド)213gのテトラヒドロフラン700mL溶液を、-63~
-45℃で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに2.5時間攪拌し
た。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3
回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾
別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワ
コウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1
~20:1~5:1)にて精製した。得られた(1 R, 5 R, 6 R) - 6 - フル
オロ - 2 - トリフルオロメタンスルホンルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2 - エン - 6 - カルボン酸エチルエステル175gをN,N-ジメチルホルム
アミド875mL、及びエタノール875mLに溶解し、ジイソプロピルエチル
アミン95.1mL、トリフェニルホスフィン8.65g、及び酢酸パラジウム
3.70gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反
応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わ
せて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫
酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラ
ムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開
溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~10:1)にて精製し、(1

34

R, 5 R, 6 R) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9 2. 6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1. 31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1. 33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2. 37-2. 51 (m, 1H), 2. 65-2. 81 (m, 1H), 2. 88-3. 04 (m, 1H), 3. 10 (dd, $J=7.5$, 2. 6 Hz, 1H), 4. 12-4. 40 (m, 4H), 6. 77-6. 79 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 265 ($M+\text{Na}$)⁺

$[\alpha]_D^{21} = +158.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.5$)

(2) アセトニトリル 1. 7 6 L、及び水 6 8 0 mL に溶解した (1 R, 5 R, 6 R) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9 2. 4 g に 5 0 % N-メチルモルホリン N-オキシド水溶液 1 6 0 mL 及び 4 % 酸化オスミウム (VIII) 水溶液 1 2 1 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて 3 0 分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 2 0 0、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9 5. 6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1. 31 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2. 03-2. 34 (m, 3H), 2. 40-2. 55 (m, 1H), 2. 70 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4. 09 (s, 1H), 4. 18-4. 47 (m, 5H).

MS (ESI) (Nega) m/z ; 275 ($M-\text{H}$)⁻

$[\alpha]_D^{27} = -69.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

(3) 氷冷下、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9 5. 4 g のジクロロメタン 1. 2 4 L 溶液にトリエチルアミン 1 0 6 mL を加え、塩化チオニル 3 7. 6 mL を滴下した後、3 0 分間攪拌した。反応溶液を水で 2 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 6 4 0 mL、ア

35

セトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96.0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3,3-ジオキソテトラヒドロ-2,4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1,1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.52-2.94 (m, 4H), 4.23-4.47 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 361 (M+Na)⁺

[α]_D²⁸ = +18.3° (CHCl₃, c=1.0)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 110 mL 及び水 110 mL に溶解した (1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3,3-ジオキソテトラヒドロ-2,4-ジオキサ-3λ⁶-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1,1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g にアジ化ナトリウム 37.7 g を加え、50℃にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 648 mL 及び水 177 mL に溶解した後、20% (V/V) 硫酸 516 mL を加え、室温にて 34 時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシービスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 88.5 g を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{22} = -48.7^\circ$ (CHCl₃, c=1.0)

(実施例 1)

5 (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステルの合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に、-75℃
10 にてピリジン 48 μL とジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 78 μL を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。-75℃ にて、ピリジン 24 μL とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 39 μL を滴下した後、氷冷下 25 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマト
15 グラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5: 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホン酸オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 166 mg を得た。

20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS (FAB) (Pos) m/z; 434 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{26} = -31.2^\circ$ (CHCl₃, c=0.4)

25 (2) N, N-ジメチルホルムアミド 6.9 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホン酸オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg、18-クラウン 6-エーテル 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌後、更に 45℃ にて

3. 5日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2,6-ジエチルエステル388mgを得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)⁺

[α]_D²⁵ = +6.4° (CHCl₃, c=1.0)

15 (実施例2)

（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3,4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3,4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

（1） 窒素雰囲気下、ジクロロメタン6.1mLに溶解した（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル364mg及びピリジン0.21mLに、-77℃~-69℃にてジクロロメタン1.2mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.36mLを滴下した。-77℃にて30分間攪拌した後、氷冷下30分間攪拌した。ジエチルエーテル30mLを加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオ

38

ロー 3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 487 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (dd, $J=9.0$, 2.9 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 456 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = -41.4^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.1$)

(2) 窒素雰囲気下、エタノール 18 mL に溶解したナトリウム 308 mg に、室温にて、3, 4-ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 64 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g を加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 250 mL を加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10:1~5:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H), 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 498 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{24} = +129.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

(3) テトラヒドロフラン 100 mL、及び水 10 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

ル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸
ジエチルエステル 3. 35 g に 1 M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン
溶液 7. 7 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル 200 mL
にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えた後、室温で 1. 5
5 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて
乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈
し、シリカゲル [ワコウゲル C 200 (和光純薬製)] を加えた。減圧下濃縮し、
室温で 18 時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲ
ル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) にて精
10 製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロ
ロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン -
2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 2. 78 g を得た。

(4) テトラヒドロフラン 0. 8 mL、及び水 0. 4 mL に溶解した (1 R, 2
S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスル
15 ファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカル
ボン酸 ジエチルエステル 41 mg に水酸化リチウム水和物 12 mg を加え、室温
にて 5. 5 日間攪拌した。氷浴中、1 規定塩酸を用い pH = 3 に調整した。水 3
0 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50 W - X
8 Resin (H 型)、展開溶媒 : 水、40 % テトラヒドロフラン水溶液、1
20 0 % ピリジン水溶液) にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで
洗浄し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジク
ロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
- 2, 6 - ジカルボン酸 25 mg を得た。

25 (実施例 3)

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルフィニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6
- ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -
2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロ -

40

ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

- (1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン 1.46 mL に溶解した (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 73 mg に、3-クロロ過安息香酸 32 mg を加え、1 時間攪拌した。氷浴中、3.5 時間攪拌した後、室温にて 11 時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に 3-クロロ過安息香酸 15 mg を加え、1 時間攪拌した後、氷浴中、4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 63 mg、及び (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 12 mg を得た。

- (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル:

- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.33 (dd, $J=14.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

- MS (ESI) (Pos) m/z ; 514 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{28} = +36.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル:

41

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.2, 8.1 Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 530 (M+Na)⁺

5 $[\alpha]_D^{29} = +7.9^\circ$ (CHCl₃, c=0.7)

(2) 実施例2の(3)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル61 mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサ
10 ン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル41 mgを得た。

(3) 実施例2の(4)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサ
15 ン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル38 mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサ
ン-2, 6-ジカルボン酸17 mgを得た。

(実施例4)

20 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、及び(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサ
ン-2, 6-ジカルボン酸の合成

25 (1) 実施例2の(3)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル190 mgから(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサ

42

ン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 169mg を得た。

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロ
ロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-
2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 108mg を 60% 硫酸 (W/V%) 1.
5 08mL 中、130℃ にて 3 日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5 規定水酸化ナ
トリウム水溶液にて中和した。室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (A
G 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、30% テトラヒドロフ
ラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R,
6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フ
10 ルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 76mg を得
た。

(実施例 5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロ-ピシク
15 ロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1
R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロ-ピシクロ [3.
1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) N, N-ジメチルホルムアミド 5mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5
R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオ
20 キシー-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエ
ステル 250mg に、アジ化ナトリウム 56mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。
ジエチルエーテル 100mL を反応溶液に加え、このエーテル溶液を水 25mL
で 4 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を
減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C
25 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1) にて精製
し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアジド-6-フルオロ-ピシ
クロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175
mg を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm) ; 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H),

2. 25-2. 57 (m, 4H), 3. 94-4. 04 (m, 1H), 4. 24-4. 45 (m, 4H).

MS (ESI) (POS) m/z ; 349 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{26} = +32.7^\circ$ (CHCl₃, c=0.59)

(2) 酢酸 15 mL と水 5 mL の混合溶媒に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアジド - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 170 mg に、10%パラジウム炭素 25 mg を加え、水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。セイライトろ過後、50℃で減圧下溶媒を留去し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 42 mg を得た。

(3) 実施例2の(4)と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - エチルエステル 42 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 14 mg を得た。

(実施例6)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7. 0 mL、及び水 0. 7 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシー - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 245 mg に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0. 89 mL を加え、室温にて12時間攪拌した。ジエチルエーテル 14 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で1時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：クロロホルム－エタノール＝50：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）－2－アミノ－6－フルオロ－3－ヒドロキシ－ピシクロ[3.1.0]

5 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル163mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd, $J=8.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.5$)

10 (2) テトラヒドロフラン0.8mLに溶解した（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）－2－アミノ－6－フルオロ－3－ヒドロキシ－ピシクロ[3.1.0]ヘキサ

15 ン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル160mgに、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液0.8mL、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート152mgを加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサ

20 ン－酢酸エチル＝2：1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）－2－*t*-ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－3－ヒドロキシ－ピシクロ[3.1.0]ヘキサ

20 ン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル214mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m, 5H), 5.57 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 398 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

25 $[\alpha]_D^{22} = -14.0$ (CHCl_3 , $c=0.9$)

(3) 実施例2の(1)と同様にして（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）－2－*t*-ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－3－ヒドロキシ－ピシクロ[3.1.0]ヘキサ

ン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル1.47gより、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）－2－*t*-ブトキシカルボニルアミノ－6－フル

45

オロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.65 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H),
5 5.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z ; 506 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{28} = +79.8^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 16.3 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 g にアジ化ナトリウム 313 mg を加えた後、室温にて1時間、35℃にて20時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 104 mg を加えた後、35℃にて18時間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mL にて希釈した後、水で2回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アジド-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mg
20 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, $J=7.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 423 (M+Na)

25 $[\alpha]_D^{26} = +0.79^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

(5) 実施例6の(1)と同様にして (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アジド-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-

46

6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサネ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 553 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z ; 397 ($M+\text{Na}$) $^+$

$[\alpha]_D^{27} = -14.2^\circ$ (CHCl_3 , $c=1.4$)

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサネ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg に、ピリジン 42 μL 、及び 3,4-ジクロロベンジルブロミド 123 mg を加えた後、室温にて 3 日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 10:1 ~ 50:1、引き続き、ヘキサネ-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサネ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 98 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm); 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=13.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) m/z ; 531 ($M-\text{H}$) $^-$

$[\alpha]_D^{27} = -15.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.5$)

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサネ-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg に、4 規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6 時間攪拌した後、室温にて 1

8時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

(8) 実施例 2 の (4) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 17 mg を得た。

(実施例 7)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) N, N - ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 136 mg に炭酸カリウム 71 mg 及び、ヨウ化メチル 64 μ L を加え、室温にて 3 日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2

48

R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 126 mg を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H),
 5 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.05-4.43 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 547 (M+H)⁺

[α]_D²⁵ = -51.9° (CHCl₃, c=0.5)

10 (2) 実施例 6 の (7) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 124 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] -
 15 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 96 mg を得た。

(3) 実施例 2 の (4) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [(3, 4 - ジクロロベンジル) - メチル - アミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 94 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 62 mg を得た。

(実施例 8)

25 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

49

(1) クロロホルム 0.17 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 3 - アミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7.3 μ L、及び 3, 4 - ジクロロベンゾイル クロリド 14 mg を加え、
 5 室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒 : クロロホルム - エタノール = 100 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン
 10 酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm) ; 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21-2.64 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.58-4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H).

15 MS (ESI) (Nega) m/z ; 545 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{23} = +12.1$ (CDCl_3 , $c=0.9$)

(2) 実施例 6 の (7) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチル
 20 エステル 107 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

(3) 実施例 2 の (4) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 48 mg より、(1
 25 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサエン - 2, 6 - ジカルボン酸 24 mg を得た。

(実施例 9)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ゾイルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3
5 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) -
6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) ピリジン 3. 7 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 -
アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2,
6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 202 mg に
10 塩化 3, 4 - ジクロロベンゾイル 234 mg を加え、窒素雰囲気下、室温で 28
時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 100 mL を加え、この酢酸エチル溶液を
飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を
濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:
ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、
15 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ゾイルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 298 mg を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ (ppm); 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77
-2.87 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H),
20 7.90-8.20 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 558 (M+Na)⁺

(2) 実施例 2 の (3) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - ア
ジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3.
1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチル
25 エステル 298 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 -
(3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0]
ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル
218 mg を得た。

(3) エタノール 10 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 -

51

アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-ジエチルエステル 218 mg に、5%パラジウム炭素 15 mg を加え水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2 mL と水 1 mL の混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 10 mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸 0.5 mL を加え、水で 50 mL に希釈した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 25 mg を得た。

(実施例 10)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステルの合成

(1) ベンジルアルコール 0.3 mL に懸濁させた (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 26 mg に、氷冷下、塩化チオニル 19 μ L を加えた後、50℃で3.5時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーゲル 50C18 (和光純薬): 展開溶媒 水 ~ 70%アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル 5 mg を得た。

2.19 - 2.43 (3 H, m), 2.47 - 2.63 (1 H, m), 2.96 - 3.12 (1 H, m), 3.75 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 3.81 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 5.22 (2 H, s), 7.23 - 7.54 (8 H, m)

MS (ESI) (Nega) 482 (M-H)⁻

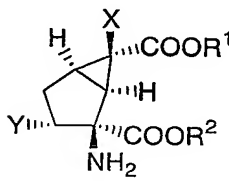
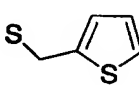
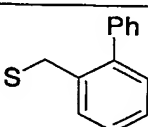
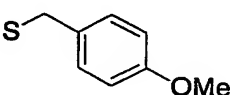
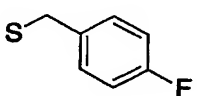
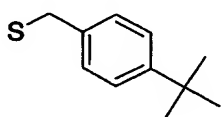
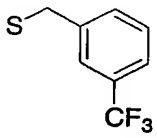
(実施例 11)

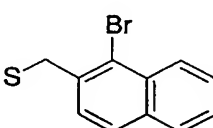
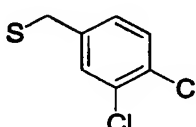
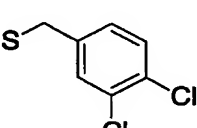
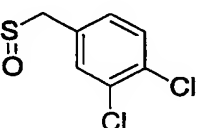
(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベン
5 ジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-
ジカルボン酸 2-エチルエステルの合成

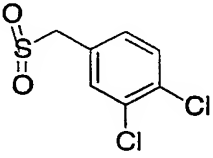
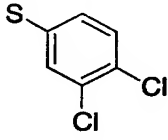
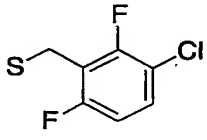
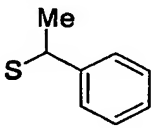
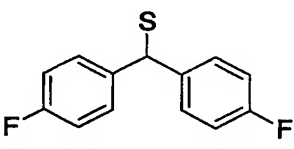
テトラヒドロフラン 3. 5 mL 及び水 1. 7 mL の混合溶媒に溶解した (1R,
2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスル
ファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボ
10 ン酸 ジエチルエステル 150 mg に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 17 m
g を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸にて pH 2 の酸性とした後、水
で 30 mL に希釈し 30 分間攪拌した。この希釈溶液をイオン交換樹脂 (AG 5
0W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、30% テトラヒドロフラン水
溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)
15 - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ
ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-エチルエステル
73 mg を得た。

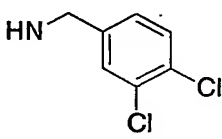
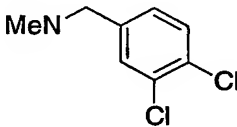
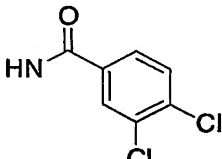
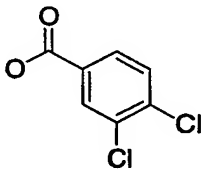
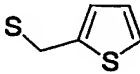
以下、実施例 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 及び 11 に記載の化合物、
並びに同様にして得た化合物の構造および物性データを表 1 に示す。

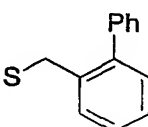
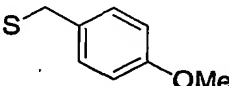
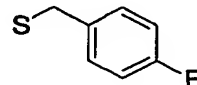
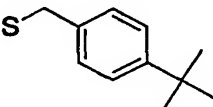
表 1. 実施例で得られた化合物の構造及び物性データ

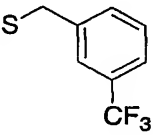
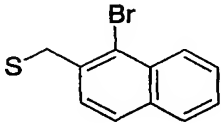
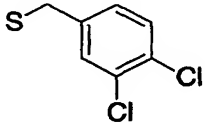
									
化合物 番号	X	R¹	R²	Y	NMR	MS	比旋光 度	m. p. (°C)	実施 例
1	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 2.16 - 2.32 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 6.97 - 7.10 (m, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H)	ESI (Nega) 330 (M-H)⁻	[α] _D ²⁵ +38.7 (C = 0.35 1N NaOH)	>230	2
2	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 2.08 - 2.35 (m, 4 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.78 - 4.01 (m, 2 H) 7.26 - 7.62 (m, 9 H)	ESI (Nega) 400 (M-H)⁻	[α] _D ²⁴ +49.3 (C = 0.21 1N NaOH)	>230	2
3	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 2.16 - 2.42 (m, 4 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 5 H) 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2 H)	ESI (Nega) 354 (M-H)⁻	[α] _D ²⁶ +31.0 (C = 0.48 1N NaOH)	>240	2
4	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 2.13 - 2.54 (m, 4 H) 2.97 - 3.19 (m, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 7.03 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 - 7.55 (m, 2 H)	ESI (Nega) 342 (M-H)⁻	[α] _D ²⁵ +25.4 (C = 0.20 1N NaOH)	>243	2
5	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 1.31 (s, 9 H) 2.20 - 2.47 (m, 4 H) 3.06 - 3.20 (m, 1 H) 3.83 (s, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H)	ESI (Nega) 380 (M-H)⁻	[α] _D ²⁶ -1.14 (C = 0.63 1N NaOH)	>271	2
6	F	H	H		(300 MHz, D₂O, TMSP) 2.16 - 2.47 (m, 4 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.89 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 7.50 - 7.78 (m, 4 H)	ESI (Nega) 392 (M-H)⁻	[α] _D ²⁴ +38.9 (C = 0.36 1N NaOH)	>271	2

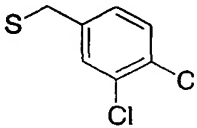
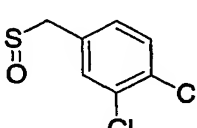
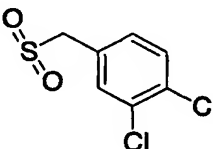
7	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.11 - 2.43 (m, 4 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 4.20 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 4.26 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 7.53 - 7.75 (m, 3 H) 7.94 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H) 8.35 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 452 (M-H) -	$[\alpha]_D^{27}$ +53.6 (C = 0.20 1N NaOH)	>280	2
8	H	H	H		(500 MHz, D ₂ O, TMSP) 1.60 (dd, <i>J</i> = 3.1, 3.1 Hz) 1.93 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 - 2.05 (m, 1 H) 2.15 - 2.19 (m, 2 H) 2.69 (dd, <i>J</i> =8.5, 9.7 Hz, 1 H) 3.77 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 1 H) 7.31 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 374 (M-H) -	$[\alpha]_D^{28}$ +22.0 (C = 0.033 1N NaOH)	>289	2
9	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.17 - 2.48 (m, 4 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.80 (d, <i>J</i> =14.9 Hz, 1 H) 3.85 (d, <i>J</i> =14.9 Hz, 1 H) 7.31 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H)	ESI (Nega) 392 (M-H) -	$[\alpha]_D^{30}$ +47.5 (C = 0.41 1N NaOH)	>220	2
10	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.16 - 2.29 (m, 1 H) 2.44 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 - 2.88 (m, 2 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 4.05 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 1 H) 4.26 (d, <i>J</i> =13.1 Hz, 1 H) 7.29 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.60 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 408 (M-H) -	$[\alpha]_D^{25}$ +79.7 (C = 0.30 1N NaOH)	>160	3

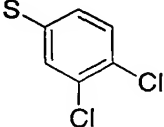
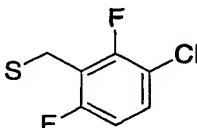
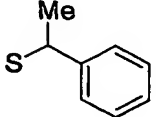
11	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.33 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.98 (dd, <i>J</i> =10.1, 9.48 Hz, 1 H) 4.55 (d, <i>J</i> =15.2 Hz, 1 H) 4.60 (d, <i>J</i> =15.3 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 7.63 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H)	ESI (Nega) 424 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{28}$ -5.1 (C = 0.72 1N NaOH)	>230	4
12	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.24 - 2.55 (m, 2 H) 2.57 - 2.94 (m, 2 H) 3.51 - 3.72 (m, 1 H) 7.34 - 7.60 (m, 2 H) 7.64 - 7.80 (m, 1 H)	ESI (Nega) 378 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{25}$ +62.0 (C = 0.26 1N NaOH)	>235	2
13	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.09 - 2.62 (m, 4 H) 3.11 - 3.40 (m, 1 H) 3.79 - 4.11 (m, 2 H) 6.87 - 7.23 (m, 1 H) 7.32 - 7.61 (m, 1 H)	ESI (Nega) 394 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ +66.9 (C = 0.23 1N NaOH)	>234	2
14	F	H	H	SPr	(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 0.79 - 1.00 (m, 3 H) 1.20 - 1.67 (m, 4 H) 2.22 - 0.81 (m, 6 H) 3.08 - 3.30 (m, 1 H)	ESI (Nega) 290 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ -5.42 (C = 0.12 1N NaOH)	>261	2
15	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 1.48 - 1.62 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.05 - 2.32 (m, 2 H) 2.43 - 2.71 (m, 1 H) 2.83 - 3.03 (m, 1 H) 4.04 - 4.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 5 H)	ESI (Nega) 338 (M-H) ⁻	-	>307	2
16	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.06 - 2.60 (m, 4 H) 2.91 - 3.08 (m, 1 H) 5.43 (s, 1 H) 6.99 - 7.25 (m, 4 H) 7.39 - 7.65 (m, 4 H)	ESI (Nega) 436 (M-H) ⁻	$[\alpha]_D^{24}$ +15.4 (C = 0.36 1N NaOH)	>243	2
17	F	H	H	NH ₂	(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.33 - 2.79 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H)	ESI (Pos) 241 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{28}$ -39.3 (C = 0.14 1N NaOH)	>256	5

18	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.31 - 2.77 (m, 4 H) 3.59 - 3.74 (m, 1 H) 4.06 (d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1 H) 4.15 (d, <i>J</i> =13.5 Hz, 1 H) 7.35 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H)	ESI (Nega) 375 (M-H) -	$[\alpha]_D^{27}$ -14.6 (C = 0.29 1N NaOH)	>190	6
19	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 2.45 - 2.53 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.73 - 2.82 (m, 2 H) 3.72-3.82 (m, 1 H) 4.01 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 4.27 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H)	ESI (Nega) 389 (M-H) -	$[\alpha]_D^{24}$ -35.2 (C = 0.51 1N NaOH)	>164	7
20	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.33 - 2.42 (m, 2 H) 2.57 - 2.67 (m, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 7.58 - 7.68 (m, 2 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H)	ESI (Nega), 389 (M-H) -	$[\alpha]_D^{28}$ +6.0 (C = 0.34 1N NaOH)	>210	8
21	F	H	H		(300 MHz, D ₂ O, TMSP) 2.40 - 2.45 (m, 2 H) 2.71 - 2.77 (m, 2 H) 5.28 - 5.36 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)	ESI (Nega), 390 (M-H) -	$[\alpha]_D^{28}$ +9.2 (C = 0.23 MeOH)	>270	9
22	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.30 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H) 1.35 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 2.04 - 2.45 (m, 4 H) 2.87 - 3.03 (m, 1 H) 3.93 (d, <i>J</i> =14.5 Hz, 1 H) 4.14 (d, <i>J</i> =14.5 Hz, 1 H) 4.14 - 4.39 (m, 4 H) 6.86 - 6.95 (m, 2 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 410 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{22}$ +80.88 (C = 0.61 CHCl ₃)	oil	2

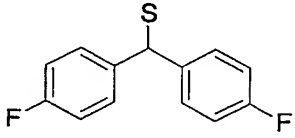
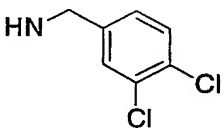
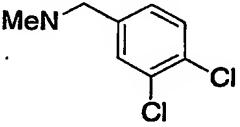
23	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.00 - 2.36 (m, 4 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.14 - 4.36 (m, 4 H) 7.18 - 7.51 (m, 9 H)	ESI (Pos), 480 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{22}$ +46.6 (C = 0.32 CHCl ₃)	oil	2
24	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.30 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.21 - 2.40 (m, 3 H) 2.77 - 2.95 (m, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 5 H) 4.16 - 4.39 (m, 4 H) 6.79 - 6.87 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H)	ESI (Pos), 434 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{24}$ +71.1 (C = 0.18 CHCl ₃)	oil	2
25	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.22 - 1.44 (m, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.79 - 2.98 (m, 1 H) 3.69 - 3.93 (m, 2 H) 4.14 - 4.42 (m, 4 H) 6.93 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.37 (m, 2 H)	ESI (Pos), 422 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{28}$ +59.3 (C = 0.44 CHCl ₃)	oil	2
26	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.20 - 1.42 (m, 15 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.15 - 4.41 (m, 4 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H)	ESI (Pos), 460 (M+Na) ⁺	$[\alpha]_D^{30}$ +46.3 (C = 0.50 CHCl ₃)	oil	2

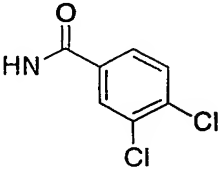
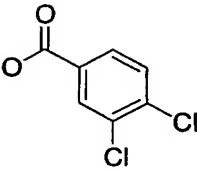
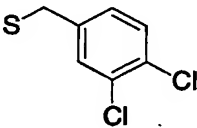
27	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1. 19 - 1.42 (m, 6 H) 2. 02 - 2.43 (m, 4 H) 2. 81 - 2.95 (m, 1 H) 3. 83 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 3. 96 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 4. 07 - 4.41 (m, 4 H) 7. 33 - 7.65 (m, 4 H)	ESI (Pos), 450 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁵ +77.3 (C = 0.27 CHCl ₃)	oil	2
28	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1. 30 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 1. 34 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 2. 03 - 2.14 (m, 1 H) 2. 21 - 2.44 (m, 3 H) 3. 01 - 3.15 (m, 1 H) 4. 05 - 4.40 (m, 6 H) 7. 45 - 7.64 (m, 3 H) 7. 78 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2 H) 8. 30 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 532 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁸ +101.7 (C = 0.32 CHCl ₃)	oil	2
29	H	Et	Bn		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1. 24 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H) 1. 77 (dd, <i>J</i> =2.3, 2.3 Hz, 1 H) 1. 80 - 2.17 (m, 4 H) 2. 46 - 2.55 (m, 1 H) 3. 65 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1 H) 3. 82 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1 H) 4. 09 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H) 5. 23 (s, 2 H) 7. 11 - 7.16 (m, 1 H) 7. 33 - 7.44 (m, 7 H)	ESI (Pos), 516 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁸ +86.35 (C = 0.23 CHCl ₃)	oil	2

30	F	Et	Et		(300 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.31 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H) 1.35 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H) 2.08 – 2.15 (m, 1 H) 2.24 – 2.40 (m, 3 H) 2.86 – 2.93 (m, 1 H) 3.73 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 3.88 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1 H) 4.21 – 4.37 (m, 4 H) 7.15 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.2 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 472 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁶ +94.4 (C = 0.25 CHCl ₃)	oil	2
31	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.34 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 1.35 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 2.30 – 2.43 (m, 3 H) 2.78 – 3.12 (m, 2 H) 3.80 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 4.19 – 4.36 (m, 5 H) 7.17 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 488 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁹ +59.1 (C = 0.32 CHCl ₃)	oil	3
32	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.34 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 1.36 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 2.28 – 2.42 (m, 3 H) 2.83 – 3.01 (m, 1 H) 3.41 – 3.53 (m, 1 H) 4.23 – 4.37 (m, 6 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 482 (M+H) ⁺	[α] _D ²⁹ +24.0 (C = 0.86 CHCl ₃)	oil	4

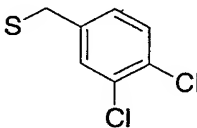
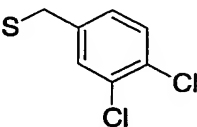
33	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 1.39 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 2.13 – 2.35 (m, 2 H) 2.43 – 2.74 (m, 2 H) 3.26 – 3.41 (m, 1 H) 4.18 – 4.46 (m, 4 H) 7.26 (s, 1 H) 7.32 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 7.60–7.61 (m, 1 H)	ESI (Pos), 458 $(M+Na)^+$	$[\alpha]_D^{25}$ $+71.2$ $(C = 0.28 \text{ CHCl}_3)$	oil	2
34	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.06 – 2.17 (m, 1 H) 2.23 – 2.53 (m, 3 H) 2.96 – 3.12 (m, 1 H) 3.83 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 3.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1 H) 4.11 – 4.41 (m, 4 H) 6.77 – 6.93 (m, 1 H) 7.19 – 7.34 (m, 1 H)	ESI (Pos), 474 $(M+Na)^+$	$[\alpha]_D^{22}$ $+81.8$ $(C = 0.30 \text{ CHCl}_3)$	oil	2
35	F	Et	Et	SPr	(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.19 – 1.61 (m, 10 H) 2.06 – 2.69 (m, 6 H) 2.83 – 3.03 (m, 1 H) 4.14 – 4.40 (m, 4 H)	ESI (Pos), 348 $(M+H)^+$	$[\alpha]_D^{25}$ $+30.5$ $(C = 0.24 \text{ CHCl}_3)$	oil	2
36	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.20–1.40 (m, 6 H) 1.49 (d, $J=7.0$ Hz, 6/5 H) 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 9/5 H) 1.92 – 2.25 (m, 3 H) 2.40 – 2.78 (m, 2 H) 4.07 – 4.39 (m, 5 H) 7.14 – 7.38 (m, 5 H)	ESI (Pos), 418 $(M+H)^+$	–	oil	2

61

37	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 3 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 4.14 - 4.40 (m, 4 H) 5.51 (s, 1 H) 6.90 - 7.08 (m, 4 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H)	ESI (Pos), 516 (M+H) ⁺	$[\alpha]_D^{28}$ +41.2 (C = 0.31 CHCl_3)	oil	2
38	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=6.2$ Hz, 3 H) 2.03 - 2.28 (m, 3 H) 2.35 - 2.51 (m, 1 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 4.16 - 4.40 (m, 4 H) 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H)	ESI (Pos), 433 (M+H) ⁺	$[\alpha]_D^{24}$ -8.4° (C = 0.56 CHCl_3)	oil	6
39	F	Et	Et		(300 MHz, CDCl_3 , TMS) 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.03 - 2.21 (m, 1 H) 2.23 - 2.60 (m, 3 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.22 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H) 3.97 (d, $J=14.1$ Hz, 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 4 H) 7.07 (dd, $J=8.1$, 2.0 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H)	ESI (Pos), 447 (M+H) ⁺	$[\alpha]_D^{23}$ -24.9° (C = 0.84 CHCl_3)	oil	7

40	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.30 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H) 1.33 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H) 2.09 - 2.43 (m, 3 H) 2.53 - 2.38 (m, 1 H) 4.19 - 4.38 (m, 4 H) 4.52 - 4.71 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H)	ESI (Pos), 469 (M+Na) ⁺	[α] _D ²⁷ +8.3 (C = 0.93 CHCl ₃)	oil	8
41	F	Et	Bn		(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) 1.33 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H) 2.25 - 2.80 (m, 4 H) 4.28 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H) 5.05 - 5.13 (m, 1 H) 5.16 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 5.31 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 5 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.57 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.20 Hz, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 532 (M+Na) ⁺	[α] _D ²² +31.8 (C = 0.547 CHCl ₃)	oil	9
42	F	H	Et		(300 MHz, CD ₃ OD, TMS) 1.36 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H) 2.19 - 2.48 (m, 4 H) 2.17 - 3.31 (m, 3 H) 4.28 - 4.45 (m, 2 H) 7.27 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H)	ESI (Nega) 420 (M-H) ⁻			11

63

43	F	<i>i</i> -Bu	H		(300 MHz, CD ₃ OD, TMS) 0.94 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.23 - 2.62 (m, 4 H) 2.99 - 3.08 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H) 7.27 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 472 (M+Na) ⁺		10
44	F	Bn	H		(300 MHz, CD ₃ OD, TMS) 2.19 - 2.43 (3 H, m), 2.47 - 2.63 (1 H, m), 2.96 - 3.12 (1 H, m), 3.75 (1 H, d, <i>J</i> = 13.2 Hz), 3.81 (1 H, d, <i>J</i> = 13.2 Hz), 5.22 (2 H, s), 7.23 - 7.54 (8 H, m)	ESI (Nega) 482 (M-H) ⁻		10

なお、表中の化合物は、以下のとおりである。

- 化合物番号 1 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、
- 5 化合物番号 2 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、
- 10 化合物番号 3 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、
- 化合物番号 4 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フ

ルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
- 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 5 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - t
- ブチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ

5 - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 6 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ト
リフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0]
ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

10 化合物番号 7 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - ブ
ロモ - ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3.
1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 8 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4
- ジクロロベンジルスルファニル) - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6
- ジカルボン酸

15 化合物番号 9 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4
- ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキ
サン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 10 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,
4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘ

20 キサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 11 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,
4 - ジクロロベンジルスルフォニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘ
キサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

25 化合物番号 12 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,
4 - ジクロロフェニルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘ
キサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 13 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 -
クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3.
1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

65

化合物番号 14 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (プロ
ピルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸、

5 化合物番号 15 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 -
フェニル - エチルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 16 :

10 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [ビス - (4 - フルオロ
フェニル) メチルスルファニル] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 17 :

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロビシクロ
[3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 18 :

15 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボ
ン酸、

化合物番号 19 :

20 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジ
クロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 20 :

25 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ゾイルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸、

化合物番号 21 :

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸、

化合物番号 22 :

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

5 化合物番号 23 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 24 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
10 ン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 25 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 26 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 -
15 t - ブチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 27 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 -
トリフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1.
0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

20 化合物番号 28 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 -
ブromo - ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ
[3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 29 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,
4 - ジクロロベンジルスルファニル) - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2,
25 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、

化合物番号 30 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,
4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘ
キサ - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 31 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3,

4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 32 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘ

5 キサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 33 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロフェニルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 化合物番号 34 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 35 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (プロピルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

15 化合物番号 36 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (1-フェニル-エチルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 37 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- [ビス- (4-フルオロフェニル) メチルスルファニル] - 6-フルオロピシクロ [3.

20 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 38 : (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

25 化合物番号 39 : (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 40 : (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号41 : (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

5 化合物番号42 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-エチルエステル、

化合物番号43 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-イソブチルエステル、及び

10 化合物番号44 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステルである。

(試験例1) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞でのcAMP蓄積に及ぼす効果(拮抗作用)

15 代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/mL penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)] を用いて 1.26×10^4 cells/well/0.32 cm²/150 µl の割合で96穴プレートに播種し、37℃、5% CO₂ 下で2日間培養を行った。その後、L-glutamine free 培地に交換し、4時間後に上清を吸引除去し、150 µLのPBS (+) - IBMX (10mM PBS (-), 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 1mM IBMX) で洗浄し、100 µLの被検体(最終濃度0.3 nM~100 µM) を含有したPBS (+) - IBMXを添加して20分間、37℃、5% CO₂ 存在下でインキュベーションを行った。2 µLの500 µM forskolin (最終濃度10 µM) を添加して15分間、37℃で5% CO₂ 存在下インキュベーションを行い、forskolin 刺激cAMP蓄積量に及ぼすグルタミン酸の抑制効果に対する被検薬の効果を検討した(コントロールは、化合物無添加の条件とする。Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))。200 µLの氷冷エタノールを

添付して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固、 -20°C で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いてcAMP量を定量した。各cAMP量からコントロールの値を差し引いた。 $10\text{ }\mu\text{M}$ forskolin 刺激cAMP増加に対する $30\text{ }\mu\text{M}$ グルタミン酸の抑制を50%拮抗する被検薬の濃度 IC_{50} 値を求めた。

R^1 及び R^2 が水素原子である本発明化合物 [II] は、本試験例に記載の測定において、低い IC_{50} 値を示した。

(試験例2) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞での $[^3\text{H}]$ MGS0008 受容体結合試験に及ぼす効果

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)] で $T-225$ フラスコに播種し、 37°C 、5% CO_2 下で培養を行った。コンフルエントの状態ですべてのPBS(-)で2回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、 4°C 、 $1000\times g$ 、15分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さは、 -80°C で保存した。用時溶解して、50mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで20秒間ホモジナイズ後、 4°C 、 $48,000\times g$ 、20分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に 37°C 、15分間インキュベートし、 4°C 、 $48,000\times g$ 、20分間遠心分離を行った。さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に50mM Tris-HCl 緩衝液 (2mM MgCl_2 , pH 7.4) でホモジナイズして膜面分を得た。受容体結合試験は、膜濃度 $50\sim 200\text{ }\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ assay の範囲で行った。膜面分に被検薬と3nM $[^3\text{H}]$ MGS0008 を添加して、 25°C で1時間インキュベーションを行った。Brandel cell harvester を用いて0.3% polyethylenimine に予め浸した Whatman GF/C フィルター上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷50mM Tris-HCl 緩衝液 (2mM MgCl_2 , pH 7.4) 3mL で3回洗浄した。得られたフィルターに10mLの Aquasol-2 を添加して6時間以上放置して、Beckman LS6000

70

液体シンチレーションカウンターで蛍光活性を測定した。非特異的結合は10 μ M LY354740 存在下で測定し、各結合量から差し引いた。溶媒による [³H] MGS0008 結合量に対して50%抑制する被検薬の濃度 IC₅₀ 値を求めた。

5 本発明化合物式 [I] 中、R¹ 及び R² が水酸基で R³ が水素原子で示される化合物、すなわち表1中の化合物1-58は本試験例に記載の測定において、mGluR2受容体に対し IC₅₀ 値が200 nM以下の強い結合作用を示した。

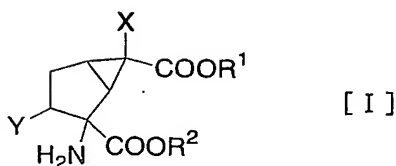
産業上の利用可能性

10 本発明の化合物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬として利用され得る。従って、本発明によれば、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の精神学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に有効な医薬品の提供も可能となった。

71

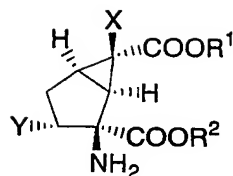
請求の範囲

1. 式 [I]



[式中、

- 5 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、
- 10 X は、水素原子又はフッ素原子を示し、
- Y は、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^7$ を示す（式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7 個のハ
- 15 ロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、
- R^7 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7 個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、
- 20 フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、n は 1 又は 2 の整数を示す。)] で表される 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。
2. 式 [II]



[式中、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、又は C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基を示し、

X は、水素原子又はフッ素原子を示し、

Y は、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^7$ を示す (式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7 個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R^7 は、 C_{1-10} アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7 個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

n は 1 又は 2 の整数を示す。) で表される 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. 前記式 [II] 中、 R^2 が、水素原子である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

73

4. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

5 X がフッ素原子である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

6. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

10 X が水素原子である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

7. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

15 Y が $-SR^3$ ($-SR^3$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

8. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

20 Y が $-S(O)_nR^7$ ($-S(O)_nR^7$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

25 Y が $-SCHR^3R^4$ ($-SCHR^3R^4$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

Y が $-S(O)_nCHR^3R^4$ ($-S(O)_nCHR^3R^4$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6

ージカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 1. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

Y が $-NHCHR^3R^4$ ($-NHCHR^3R^4$ は、前記の同義である。) である請

5 求項 2 に記載の 2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 2. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

Y が $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ ($-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$)

10 は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 3. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

15 Y が $-NHCOR^3$ ($-NHCOR^3$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 4. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X がフッ素原子であり、

20 Y が $-OCOR^7$ ($-OCOR^7$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 5. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X が水素原子であり、

25 Y が $-SR^3$ ($-SR^3$ は、前記の同義である。) である請求項 2 に記載の 2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 6. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

X が水素原子であり、

Yが $-S(O)_nR^7$ ($-S(O)_nR^7$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

17. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

5 Xが水素原子であり、

Yが $-SCHR^3R^4$ ($-SCHR^3R^4$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

18. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

10 Xが水素原子であり、

Yが $-S(O)_nCHR^3R^4$ ($-S(O)_nCHR^3R^4$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

19. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

15 Xが水素原子であり、

Yが $-NHCHR^3R^4$ ($-NHCHR^3R^4$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

20 Xが水素原子であり、

Yが $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ ($-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

25 21. 前記式 [II] 中、 R^1 及び R^2 が、ともに水素原子であり、

Xが水素原子であり、

Yが $-NHCOR^3$ ($-NHCOR^3$ は、前記の同義である。)である請求項2に記載の2-アミノ-ピシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

22. 式 [II] で表される化合物が、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

5 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

10 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - t - ブチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

15 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - トリフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

20 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸

25 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -

ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルフォニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸、

- 5 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェ
ニルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸、

- (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 2, 6 -
ジフルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキ
10 サン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (プロピルスルファニル)
- 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

- (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - フェニル - エチル
15 スルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [ビス - (4 - フルオロ
フェニル) メチルスルファニル] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸、

- (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロピシクロ
20 [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボ
ン酸、

- (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジ
25 クロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸、又は

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸である

請求項 2 に記載の 2 - アミノ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

23. 式 [II] で表される化合物が、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2, 3 - ジアミノ - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

15 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - t - ブチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

25 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - トリフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - ブロモ - ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルファニル) - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸
2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、

5 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルフィニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルスルフォニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェ
ニルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 -
15 ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 2, 6 -
ジフルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキ
サン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (プロピルスルファニル)
20 - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエ
チルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - フェニル - エチル
スルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカ
ルボン酸 ジエチルエステル、

25 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [ビス - (4 - フルオロ
フェニル) メチルスルファニル] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
ン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベン
ジルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボ

ン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

- 5 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸

- 10 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - エチルエステル、

- 15 (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - イソブチルエステル、又は

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - ベンジルエステル

- 20 である請求項 2 に記載の 2 - アミノ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

24. 請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の 2 - アミノ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

- 25 25. グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項 24 に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2000-86597 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 28 March, 2000 (28.03.00), Claims; examples 28, 30, 31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-4, 6, 24, 25 1-25
Y	WO 02/68380 A1 (ELI LILLY AND CO.), 06 September, 2002 (06.09.02), Claims (Family: none)	1-25
Y	JP 2001-525825 A (ELI LILLY AND CO.), 11 December, 2001 (11.12.01), Claims & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
18 August, 2004 (18.08.04)

Date of mailing of the international search report
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009384

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-500754 A (ELI LILLY AND CO.), 25 January, 2000 (25.01.00), Claims & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-25
Y	JP 2000-336071 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 2000 (05.12.00), Claims; Par. Nos. [0004], [0104] & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-25

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-86597 A(エフ・ホフマン・ローシュ アーゲー)2000.03.28, 特許請求の範囲, 例28, 30, 31	1-4,6,24,25
Y	& DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-25
Y	WO 02/68380 A1(ELI LILLY AND COMPANY)2002.09.06, Claims (ファミリーなし)	1-25
Y	JP 2001-525825 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2001.12.11, 特許請求の範囲 & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 08. 2004

国際調査報告の発送日

07. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-500754 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2000.01.25, 特許請求の範囲 & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-25
Y	JP 2000-336071 A(大正製薬株式会社)2000.12.05, 特許請求の範囲,【0004】,【0104】 & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-25